

Nouveaux benzène-sulfonyl-semicarbazides et leur préparation.

Société dite : FARBWERKE HOECHST AKTIENGESellschaft VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING résidant en République Fédérale d'Allemagne.

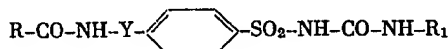
Demandé le 6 mai 1966, à 15^h 10^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 20 mars 1967.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 17 du 28 avril 1967.)

(2 demandes déposées en République Fédérale d'Allemagne, sous le n° F 45.971, au nom de la demanderesse : brevet le 6 mai 1965; amendement le 25 août 1965.)

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule I :



dans laquelle R représente :

a. Un reste phényle qui peut porter un, deux ou trois substituants choisis parmi les groupes alkyles, alcényles, alcoxy, alcénolxy ou alcoxy-alcoxy inférieurs, ou les atomes d'halogènes, ou un groupe méthylène-dioxy ou trifluoro-méthyle;

b. Un reste thiophène qui peut porter un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes alkyles, alcoxy, alcénolxy, alcoxy-alcoxy, phényl-alcoxy ou aryles inférieurs, ou une chaîne polyméthylénique contenant 3 ou 4 atomes de carbone et qui est liée par ses deux bouts au reste thiophène;

c. Un reste furyle éventuellement porteur d'un groupe méthyle ou d'un atome d'halogène;

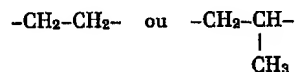
d. Un reste phényle qui peut porter un groupe alkyle ou alcoxy inférieur ou un atome d'halogène et qui est relié au groupe carbonyle par une chaîne alkylénique contenant de 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement insaturée et/ou ramifiée, chaîne dans laquelle un groupe $-CH_2-$ peut être remplacé par un atome d'oxygène;

e. Un reste cyclohexyle ou cyclohexényle, ou

f. Un reste alkyle contenant de 1 à 11 atomes de carbone et qui peut être non saturé.

Y représente :

Un groupe



R₁ représente :

a. Un reste alkylène-imino contenant de 3 à 7 atomes de carbone, dont la chaîne alkylénique

peut porter de 2 à 4 groupes méthyles ou un groupe alkyle ou alcoxy contenant jusqu'à 3 atomes de carbone, ou dont la chaîne alkylénique, lorsqu'elle contient 5 atomes de carbone, peut être non saturée ou peut contenir un groupe endo-alkylène contenant de 1 à 3 atomes de carbone, ce dernier pouvant aussi porter un groupe alkyle ou alcoxy inférieur;

b. Le reste $-N \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ dans lequel R₁ et R₂ repré-

sentent chacun un groupe alkyle inférieur, R₂ pouvant représenter aussi un groupe benzyle, ainsi que les sels que forment ces composés avec des acides ou des bases.

La Demanderesse a trouvé que les composés de formule I et leurs sels, ont de précieuses propriétés pharmacologiques, en ce sens qu'ils exercent une action hypoglycémiant puissante et, surtout, de longue durée.

La présente invention concerne également un procédé de préparation des benzène-sulfonyl-semicarbazides spécifiés ci-dessus, procédé qui comprend des méthodes chimiques bien connues dans la synthèse de composés de ce genre. On pourra, par exemple, avoir recours à l'une ou à l'autre des méthodes exposées ci-après.

a. On fait réagir des benzène-sulfonamides portant le groupement $R-CO-NH-Y-$, avantageusement sous forme de leurs sels, avec des esters d'acides imino-carbamiques, des esters d'acides imino-thio-carbamiques ou des imino-urées contenant, comme reste imino, le groupe R₁;

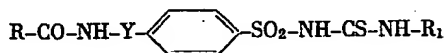
b. On fait réagir des hydrazines répondant à la formule R_1-NH_2 , ou leurs sels, avec des isocyanates de benzène-sulfonyles, des esters d'acides benzène-sulfonyle-carbamiques ou benzène-sulfonyle-thio-carbamiques, des halogénures d'acides benzène-sulfonyl-carbamiques ou des benzènes-sulfonyl-

urées, tous portant le groupement R-CO-NH-Y;

c. On fait réagir des benzène-sulfochlorure portant le groupement R-CO-NH-Y- avec des urées portant le substituant R₁;

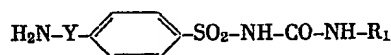
d. On hydrolyse des éthers de benzène-sulfonyl-iso-semicarbazide, des éthers de benzène-sulfonyl-isothio-carbazides ou des acides benzène-sulfonyl-imino-parabaniques;

e. Dans des benzène-sulfonyl-thio-semicarbazides répondant à la formule :



on remplace l'atome de soufre par un atome d'oxygène;

f. On introduit, éventuellement par étapes, le reste R-CO- dans des benzène-sulfonyl-semicarbazides répondant à la formule :



par acylation.

On peut ensuite traiter les benzène-sulfonyl-semicarbazides obtenus par des agents alcalins ou par des acides organiques ou minéraux afin de les convertir en sels.

Comme semicarbazides ou imino-urées pour les synthèses mentionnées sous a on peut utiliser des composés répondant à la formule R₁-NH-CO-NH₂ ou des composés acylés répondant à la formule R₁-NH-CO-NH-acyle dans laquelle « acyle » désigne un reste d'acide aliphatique ou aromatique, de préférence à bas poids moléculaire, ou des diphenyl-semicarbazides répondant à la formule R₁-NH-CO-N(C₆H₅)₂, dans laquelle les groupes phényles peuvent porter des substituants ou être liés l'un à l'autre directement ou par un groupe formant pont, ou des carbohydrazides N.N'-di-substitués répondant à la formule R₁-NH-CO-NH-R₁.

Comme halogénures d'acide benzènesulfonyl-carbamiques on utilise, en premier lieu, les chlorures. On peut, en outre, transformer aussi des benzène-sulfonyl-urées correspondantes qui sont dépourvues de substituant du côté de la molécule d'urée opposé au groupe sulfonyle ou qui peuvent porter un ou deux substituants, lesquels sont choisis

parmi les restes alkyles ou aryles, en les composés finals par réaction avec des hydrazines répondant à la formule R₁-HN₂, le cas échéant sous forme de leurs sels. Au lieu du benzène-sulfonyl-urées substituées de la manière décrite ci-dessus, on peut aussi utiliser des N-benzène-sulfonyl-N'-acyl-urées correspondantes ou des bis-(benzène-sulfonyl)-urées correspondantes. On peut traiter, par exemple, des composés de ce genre par des hydrazines répondant à la formule R₁-NH₂ et on peut chauffer les sels obtenus à des températures élevées, de préférence d'au moins 80 °C.

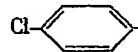
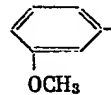
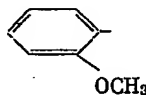
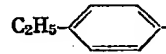
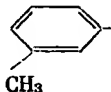
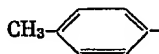
Les esters d'acides imino-carbamiques ou benzène-sulfonyl-carbamiques mentionnés ainsi que les thio-esters correspondants contiennent, avantageusement, dans la composante d'ester, un reste alkyle ou phényle à bas poids moléculaire.

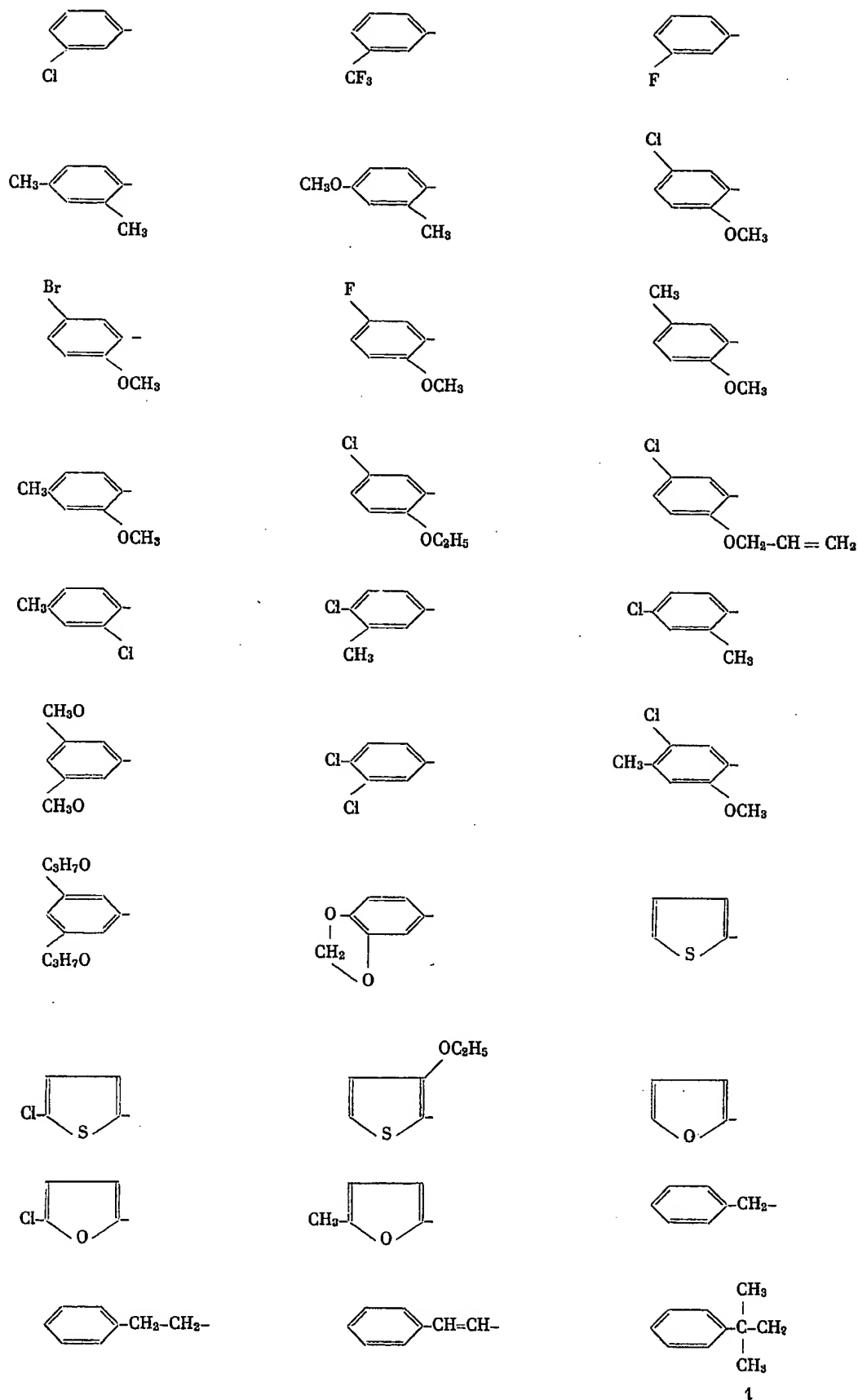
Les éthers de benzène-sulfonyl-iso-semicarbazides ou -isothiosemicarbazides et les acides parabaniques, utilisés aussi comme corps de départ, peuvent être obtenus par réaction des éthers d'isosemicarbazides, des éthers d'isothio-semicarbazides ou des acides parabaniques correspondants avec des benzène-sulfochlorures correspondants. De même, on obtient d'abord des éthers de benzène-sulfonylthio-semicarbazides par désulfuration des benzène-sulfonylthio-semicarbazides et on transforme ensuite ces éthers en benzène-sulfonyl-semicarbazides par hydrolyse.

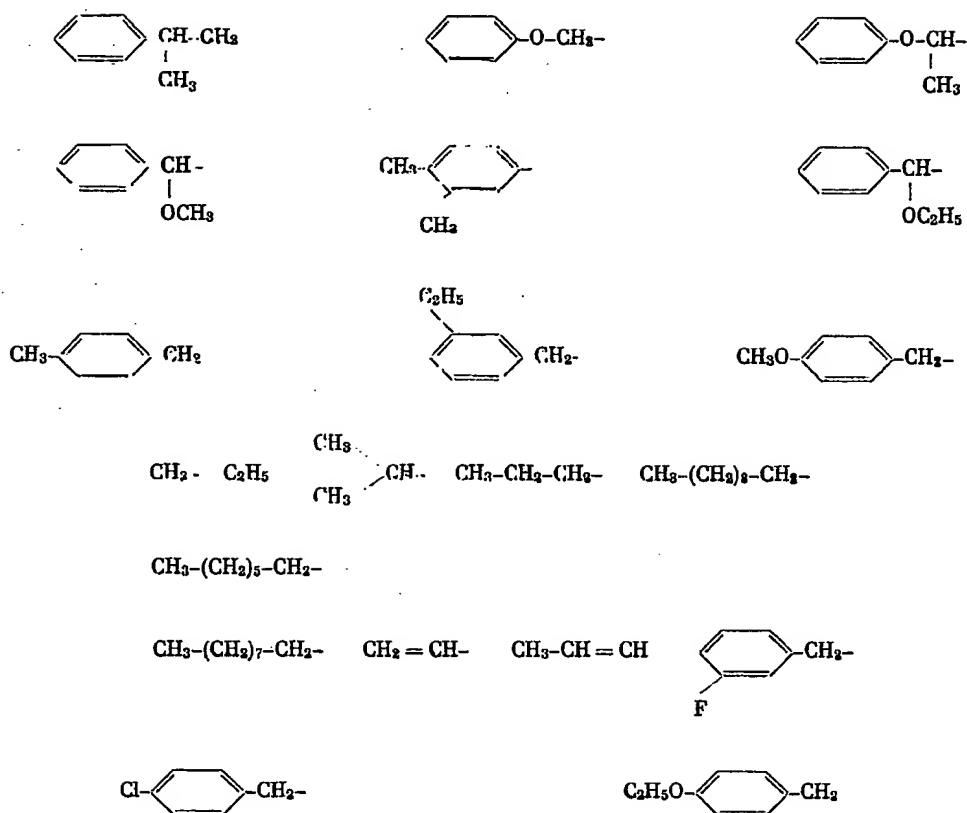
Il peut arriver, selon la nature du groupe R-CO-, que l'un ou l'autre de ces procédés ne convienne pas ou, du moins, nécessite des mesures spéciales destinées à protéger les groupes actifs. Ce genre de situation, relativement rare, apparaîtra immédiatement au spécialiste qui n'aura aucune peine à remplacer la méthode défectueuse par une autre plus fructueuse.

Les formes de réalisation du présent procédé sont, en général, extrêmement variées en ce qui concerne les conditions réactionnelles et elles peuvent être adaptées à chaque cas particulier. On peut, par exemple, opérer dans des solvants, à la température ambiante ou à des températures élevées.

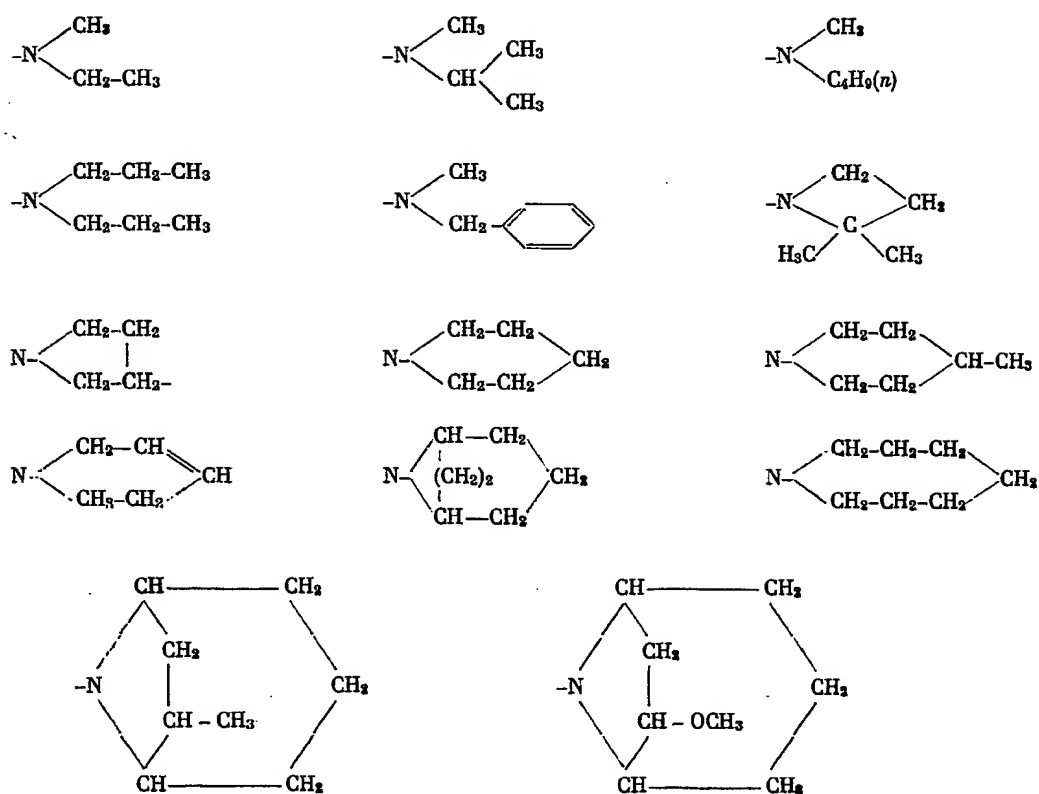
Les corps de départ à utiliser comprennent des composés contenant un reste benzénique porteur du substituant R-CO-NH-Y-. Comme exemple de reste R on mentionnera les groupes suivants :







R_1 peut désigner, par exemple :



Les dérivés des benzène-sulfonyl-semicarbazides conformes à l'invention se signalent par une action hypoglycémiant puissante et de longue durée. Il en est ainsi surtout pour les composés dans lesquels R signifie un reste phényle portant un groupe alcoxy en position 2. Pour établir l'action hypoglycémiant des produits conformes à l'invention, exercée par

exemple sur le lapin, on administre ceux-ci *per os* à la dose de 10 mg/kg et on mesure la glycémie pendant une période assez longue par la méthode classique de Hagedorn-Jensen. Le tableau suivant donne les valeurs de l'activité hypoglycémiant de certains des composés conformes à la présente invention.

TABLEAU

Composé	Abaissement de la glycémie chez le lapin, après administration de 10 mg/kg par voie buccale, après :			Valeur limite inférieure de l'action hypoglycémiant chez le lapin
	3 h	24 h	48 h	
4-[4-(β -< β -phényl-propionamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide.	% 26	% 22	% —	mg/kg 0,15
4-[4-(β -<2-propoxy-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-(γ -méthyl-pentaméthylène)-semicarbazide.	17	42	—	0,07
4-[4-(β -<2-méthoxy-5-chlorobenzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide.	32	20	—	0,2
4-[4-(β -<2-méthoxy-5-chlorobenzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-hexaméthylène-semicarbazide.	28	22	31	0,06
4-[4-(β -<2-méthoxy-4-chlorobenzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-(γ -méthyl-pentaméthylène)-semicarbazide.	26	29	7	0,15
4-[4-(β -<2-méthoxy-5-méthyl-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-(γ -méthyl-pentaméthylène)-semicarbazide.	30	35	—	0,05
4-[4-(β -<2-méthoxy-éthoxy-5-méthyl-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-(γ -méthyl-pentaméthylène)-semicarbazide.	25	31	—	0,2
4-[4-(β -<2-méthoxy-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide.	20	7	—	0,3

A titre comparatif, on rappellera que la N-(4-méthyl-benzène, sulfonyl)-N'-n-butyl-urée, composé bien connu comme antidiabétique à prendre par la bouche, ne provoque plus aucun abaissement de la glycémie lorsqu'elle est administrée au lapin à la dose de 25 mg/kg.

La principale application des nouveaux composés est donc la fabrication de médicaments hypoglycémiant administrables par la voie orale pour le traitement du diabète sucré. Pour cela, les nouveaux composés peuvent être utilisés tels quels ou sous forme de leurs sels ou associés à des corps qui conduisent à la formation de sels. On peut utiliser pour cette formation de sels, par exemple, des agents alcalins, comme les hydroxydes, les carbonates et les bicarbonates des métaux alcalins ou alcalino-terreux, et aussi des acides physiologiquement tolérés. Le médicament en question pourra être présenté sous forme de comprimés contenant, en plus des composés actifs conformes à l'invention,

des véhicules et excipients usuels, comme le talc, l'amidon, l'adragante, le stéarate de magnésium, etc.

Il est bien entendu que la présente invention ne concerne pas les corps décrits lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

Les exemples suivants illustrent la présente invention, sans aucunement en limiter la portée.

Exemple 1. — a. 4-[β -<3-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide.

On met en suspension 10 g de N-[4-(β -<3-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle (point de fusion : 173-175 °C) dans 100 ml de dioxanne et on ajoute en agitant 2,8 g de 1.1-pentaméthylène-hydrazine. On chauffe le mélange à 120-130 °C pendant une heure : le méthanol qui se forme lors de la réaction distille avec peu de dioxanne. Au cours du refroidissement, le 4-[4-(β -<3-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide formé précipite sous

forme cristalline et on le purifie en le dissolvant dans de l'ammoniaque diluée et en le précipitant ensuite avec de l'acide acétique dilué. Après recristallisation dans un mélange de méthanol et de diméthyl-formamide, le carbazide fond à 229-231 °C (décomposition).

En opérant de manière analogue on obtient les composés suivants (le ou les solvants de cristallisation sont indiqués entre parenthèses) :

b. Le 4-[4-(β-<3-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-hexaméthylène-semicarbazide qui fond à 207-209 °C en se décomposant (cristallisé dans méthanol/diméthylformamide);

c. Le 4-[4-(β-<3-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1-méthyl-1-benzyl-semicarbazide fondant à 112-114 °C (décomposition) (méthanol/eau);

A partir du N-[4-(β-<4-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle fondant à 213-215 °C;

d. Le 4-[4-(β-<4-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-penta-méthylène-semicarbazide fondant à 220-223 °C (décomposition) (diméthylformamide/eau); et

e. Le 4-[4-(β-<4-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-hexaméthylène-semicarbazide fondant à 195-198 °C (décomposition) (diméthylformamide/méthanol);

A partir du N-[4-(β-<4-fluoro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle fondant à 194-196 °C;

f. Le 4-[4-(β-<4-fluoro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-penta-méthylène-semicarbazide fondant à 238-240 °C (décomposition) (méthanol/diméthylformamide) et

g. Le 4-[4-(β-<4-fluoro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-hexaméthylène-semicarbazide fondant à 208-210 °C (décomposition) (dans méthanol/diméthylformamide).

A partir du N-[4-(β-<3-méthyl-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle fondant à 200-202 °C :

h. Le 4-[4-(β-<3-méthyl-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-penta-méthylène-semicarbazide fondant à 241-243 °C (décomposition) (méthanol/diméthylformamide); et

i. Le 4-[4-(β-<3-méthyl-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-hexaméthylène-semicarbazide fondant à 209-211 °C (méthanol/diméthylformamide).

A partir du N-[4-(β-2<-méthoxy-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle fondant à 174-176 °C :

j. Le 4-[4-(β-<2-méthoxy-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-penta-méthylène-semicarbazide fondant à 157-159 °C (méthanol);

k. Le 4-[4-(β-<2-méthoxy-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-hexaméthylène-semicarbazide qui fond à 155-157 °C (méthanol); et

l. Le 4-[4-(β-<2-méthoxy-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-tétra-méthylène-semicarbazide qui fond à 172-174 °C (méthanol/diméthylformamide).

A partir du N-[4-(β-<3-méthoxy-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle qui fond à 173-175 °C :

m. Le 4-[4-(β-<3-méthoxy-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-penta-méthylène-semicarbazide qui fond à 230-232 °C (décomposition) (méthanol/diméthylformamide); et

n. Le 4-[4-(β-<3-méthoxy-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-hexaméthylène-semicarbazide qui fond à 207-209 °C (décomposition) (diméthylformamide/méthanol).

A partir du N-[4-(β-<2-allyloxy-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle qui fond à 145-148 °C;

o. Le 4-[4-(β-<2-allyloxy-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-penta-méthylène-semicarbazide qui fond à 157-159 °C (méthanol).

A partir du N-[4-(β-<2-méthoxy-5-méthyl-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle qui fond à 175-177 °C;

p. Le 4-[4-(β-<2-méthoxy-5-méthyl-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-penta-méthylène-semicarbazide qui fond à 176-178 °C (décomposition) (méthanol).

A partir du N-[4-(β-<β-phényl-propionamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle qui fond à 137-139 °C;

q. Le 4-[4-(β-<β-phényl-propionamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-penta-méthylène-semicarbazide qui fond à 173-175 °C (décomposition) (méthanol);

A partir du N-[4-(β-<3-trifluorométhyl-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle qui fond à 178-180 °C;

r. Le 4-[4-(β-<3-trifluorométhyl-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-penta-méthylène-semicarbazide qui fond à 209-211 °C (décomposition) (méthanol/diméthylformamide); et

s. Le 4-[4-(β-<3-trifluorométhyl-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-hexaméthylène-semicarbazide qui fond à 201-202 °C (méthanol/diméthylformamide).

A partir du N-[4-(β-2<-méthoxy-thiophène-2-carbonamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle qui fond à 226-228 °C (décomposition);

t. Le 4-[4-(β-<3-méthoxy-thiophène-2-carbonamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide qui fond à 202-204 °C (méthanol/diméthylformamide); et

u. Le 4-[4-(β-<3-méthoxy-thiophène-2-carbonamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-hexaméthylène-semicarbazide qui fond à 202-204 °C (méthanol/diméthylformamide); et

v. Le 4-[4-(β-<3-méthoxy-thiophène-2-carbonamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-hexaméthylène-semicarbazide qui fond à 202-204 °C (méthanol/diméthylformamide); et

hexaméthylène - semicarbazide qui fond à 181-182 °C (méthanol/diméthylformamide).

A partir du N-[4-(β - < phénoxy - acétamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 136-138 °C :

v. Le 4 - [4 - (β - < phénoxy-acétamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - penta - méthylène - semicarbazide qui fond à 150-151 °C (méthanol);

w. Le 4 - [4 - (β - < phénoxy - acétamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide qui fond à 111-113 °C (méthanol); et

x. Le 4 - [4 - (β - < phénoxy-acétamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - penta - méthylène) - semicarbazide qui fond à 153-155 °C (méthanol).

A partir du N - [4-(β - < phényl-propionamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 142-144 °C;

y. Le 4 - [4 - (β - < β - phényl - propionamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide qui fond à 148-150 °C (méthanol);

z. Le 4 - [4 - (β - < β - phényl - propionamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - tétra - méthylène - semicarbazide qui fond à 167-168 °C (méthanol);

aa. Le 4 - [4 - (β - < β - phényl-propionamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1 - méthyl - 1 - benzyl - semicarbazide qui fond à 158-160 °C (méthanol); et

ab. Le 4 - [4 - (β - < β - phényl-propionamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - penta - méthylène) - semicarbazide qui fond à 180-182 °C (méthanol);

A partir du N - [4 - (β - < cinnamoyl - amido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 198-200 °C;

ac. Le 4 - [4 - (β - < cinnamoyl - amido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 198-200 °C (méthanol/diméthylformamide).

A partir du N - [4 - (β - < 3 - tétrahydro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 151-153 °C;

ad. Le 4 - [4 - (β - < 3-tétrahydro-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide qui fond à 170-171 °C (décomposition) (méthanol); et

ae. Le 4 - [4 - (β - < 3-tétrahydro-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - penta - méthylène) - semicarbazide qui fond à 184-186 °C (décomposition) (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 3 - trifluoro - méthyl - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 178-180 °C;

af. Le 4 - [4 - (β - < 3 - trifluoro-méthyl - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - penta - méthylène) - semicarbazide qui fond à 222-224 °C (méthanol/diméthylformamide).

A partir du N - [4 - (β - < 3-fluoro-benzamido > -

éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 184-186 °C ;

ag. Le 4 - [4 - (β - < 3 - fluoro-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - penta - méthylène - semicarbazide qui fond à 210-212 °C (avec décomposition) (méthanol/diméthylformamide);

ah. Le 4 - [4 - (β - < 3-fluoro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide qui fond à 198-200 °C (méthanol); et

ai. Le 4 - [4 - (β - < 3 - fluoro - benzamido > - éthyl) - benzènesulfonyl] - 1.1 - tétraméthylène - semicarbazide qui fond à 200-202 °C (dans méthanol/diméthylformamide).

A partir du N - [4 - (β - < 3-chloro - benzamido > - éthyl) - benzènesulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 173-175 °C :

aj. Le 4 - [4 - (β - < 3-chloro-benzamido > - éthyl) - benzènesulfonyl] - 1.1 - (1 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 210-211 °C (dans méthanol/diméthylformamide); et

ak. Le 4 - [4 - (β - < 3-chloro-benzamido > - éthyl) - benzènesulfonyl] - 1 - méthyl - 1 - isopropyl - semicarbazide qui fond à 176-177 °C (dans méthanol/diméthylformamide).

A partir du N - [4 - (β - < 4-fluoro-benzamido > - éthyl) - benzènesulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 194-196 °C;

al. Le 4 - [4 - (β - < 4 - fluoro - benzamido > - éthyl) - benzènesulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 215-217 °C (déc.) (dans méthanol/diméthylformamide).

A partir du N - [4 - (β - < capronamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 113-115 °C;

am. Le 4 - [4 - (β - < capronamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 163-165 °C (dans méthanol);

A partir du N - [4 - (β - < 3 - éthoxy-thiophène-2-carbonamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 163-165 °C :

an. Le 4 - [4 - (β - < 3 - éthoxy - thiophène - 2 - carbonamido > - éthyl) - benzènesulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide qui fond à 159-161 °C (méthanol); et

ao. Le 4 - [4 - (β - < 3 - éthoxy - thiophène - 2 - carbonamido > - éthyl) - benzènesulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide qui fond à 152-163 °C (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 3-méthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 173-175 °C;

ap. Le 4 - [4 - (β - < 3 - méthoxy-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 237-239 °C (déc.) (méthanol/diméthylformamide).

A partir du N - [4 - (β - < 2-éthoxy-benzamido > -

éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 172-174 °C :

aq. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide qui fond à 153-154 °C (méthanol);

ar. Le 4 - [4 - (β - < 2 - éthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide qui fond à 135-137 °C (méthanol); et

as. Le 4 - [4 - (β - < 2 - éthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (1 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 137-139 °C (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 2 - propoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 159-161 °C :

at. Le 4 - [4 - (β - < 2 - propoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 171-173 °C (méthanol/diméthylformamide).

A partir du N - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 189-192 °C :

au. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide qui fond à 164-166 °C (méthanol); et

av. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide qui fond à 161-163 °C (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 4 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 178-180 °C :

aw. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 4 - chloro - benzamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 177-179 °C (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 3 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 151-153 °C;

ax. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 3 - chloro - benzamido < - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide qui fond à 173-175 °C (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 3 - éthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 165-167 °C :

ay. Le 4 - [4 - (β - < 3 - éthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide qui fond à 207-208 °C (déc.) (méthanol/diméthylformamide);

az. Le 4 - [4 - (β - < 3 - éthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide qui fond à 177-179 °C (méthanol/diméthylformamide); et

ba. Le 4 - [4 - (β - < 3 - éthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl -

pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 224-226 °C (déc.) (méthanol/diméthylformamide).

A partir du N - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - méthyl - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 175-177 °C :

bb. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - méthyl - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semi-carbazide qui fond à 155-157 °C (méthanol); et

bc. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - méthyl - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 176-178 °C (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 2 - β - méthoxy - éthoxy - benzamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 123-125 °C :

bd. Le 4 - [4 - (β - < 2 - β - méthoxy - éthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide qui fond à 143-145 °C (méthanol); et

be. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - éthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 157-159 °C (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 2 - éthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 203-205 °C :

bf. Le 4 - [4 - (β - < 2 - éthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide qui fond à 163-165 °C (méthanol); et

bg. Le 4 - [4 - (β - < 2 - éthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide qui fond à 164-166 °C (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 3 - méthyl - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 153-155 °C :

bh. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 3 - méthyl - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 170-172 °C (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 2 - β - méthoxy - éthoxy - 5 - méthyl - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 160-162 °C;

bi. Le 4 - [4 - (β - < 2 - β - méthoxy - éthoxy - 5 - méthyl - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 151-153 °C (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 3 - chloro - phénoxy - acétamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 121-123 °C;

bj. Le 4 - [4 - (β - < 3 - chloro - phénoxy - acétamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 106-108 °C (déc.) (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 4 - chlorophényl - pro-

pionamido > - éthyl) - benzène-sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 165-167 °C :

bk. Le 4 - [4 - (β - < 4 - chlorophényl-propionamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide qui fond à 179-181 °C (déc.) (méthanol); et

bl. Le 4 - [4 - (β - < 4 - chlorophényl-propionamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3-méthyl-pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 163-165° (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < β - 3 - chlorophényl-propionamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 128-130 °C :

bm. Le 4 - [4 - (β - < β - 3 - chlorophényl-propionamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide qui fond à 161-163 °C (méthanol); et

bn. Le 4 - [4 - (β - < β - 3 - chlorophényl-propionamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3-méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 137-139 °C (méthanol).

A partir du N-[4-(β - < 3.4-tétraméthylène-thiophène - 2 - carbonamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 194-196 °C :

bo. Le 4 - [4 - (β - < 3.4-tétraméthylène-thiophène - 2 - carbonamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide qui fond à 149-151 °C (méthanol/diméthylformamide); et

bp. Le 4 - [4 - (β - 3 - < 4-tétraméthylène-thiophène - 2 - carbonamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3 - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 168-169 °C (méthanol).

A partir du N - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 3.5-dichloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate de méthyle qui fond à 187-188 °C :

bq. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 3.5 - dichloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (3-méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 161-163 °C (méthanol/diméthylformamide).

A partir du N - [4-(β - < 2-méthoxy-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - carbamate d'éthyle qui fond à 168 °C :

br. Le 4 - [4 - (β - < 2-méthoxy-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - (γ - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 155-157 °C;

bs. La 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - (1 - iso - norgranatanyl) - urée qui fond à 170-171 °C;

bt. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (2.6 - diméthyl - pentaméthylène) : semicarbazide qui fond à 203-204 °C;

bu. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 175-176 °C;

bv. La N₁ - 4 - [4 - (β - < 2-méthoxy-benzamido > -

éthyl) - benzène - sulfonyl] - N₂ - [norgranatyl - (9)] - urée qui fond à 190-191 °C;

bw. La N₁ - 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - benzamido > : éthyl) - benzène - sulfonyl] - N₂ - [nortropanyl - (8)] - urée qui fond à 213-214 °C;

bx. La N₁ - 4 - [4-β - < 2-méthoxy-benzamido > - éthyl) - α-benzène - sulfonyl] - N₂ - (1.2.5.6 - tétrahydro - pyridyl - 1) - urée qui fond à 156-157 °C.

On obtient de façon analogue, à partir de l'acylamino-éthyl-benzène-sulfonyl-carbamate de méthyle correspondant, les composés suivants :

by. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (α - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 185-186°;

bz. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (α.α - diméthyl - triméthylène) - semicarbazide fondant à 135°;

ca. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β.β - diméthyl - triméthylène) - semicarbazide fondant à 196-197°;

cb. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - bromo - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β.β - diméthyl - triméthylène) - semicarbazide fondant à 205-206°;

cc. Le 4-[4-(β - < 2.5 - diméthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β.β - diméthyl - triméthylène) - semicarbazide fondant à 198-199 °C;

cd. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - fluoro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β.β - diméthyl - triméthylène) - semicarbazide fondant à 185 °C;

ce. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 6(fluoro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β.β - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 115 °C;

cf. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β.β - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 186 °C;

cg. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - bromo - benzamido < - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β.β - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 188 °C;

ch. Le 4-[4-(β - < 2.5-diméthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β.β - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 154-155 °C;

ci. Le 4 - [4-(β - < 4-chloro-benzamido-éthyl) > - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 198-200 °C;

cj. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β - méthyl - tétraméthylène) - semicarbazide fondant à 161-162 °C;

ck. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - benzamido > -

éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ - tétraméthyl - penta - méthylène) - semicarbazide;

cl. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 167-168 °C;

cm. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - éthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 157-159 °C;

cn. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ,γ - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 191-193 °C;

co. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β - éthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 180-181 °C;

cp. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - bromo - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - éthyl - pentaméthylène) - semicarbazide;

cq. Le 4 - [4 - (β - < 2 - éthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - β,β - diméthyl - pentaméthylène - semicarbazide;

cr. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - fluoro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ,γ - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 160-162 °C;

cs. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 4 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ,γ - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 166-167 °C;

ct. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - bromo - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ,γ - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 182 °C;

cu. Le 4 - [4 - (β - < 2 - éthoxy - 5 - chloro - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ,γ - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 162-165 °C;

cv. Le 4 - [4 - (β - < 2.5-diméthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ,γ - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 170-174 °C;

cw. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - bromo - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - éthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 145-146 °C;

cx. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - fluoro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - éthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 167°;

cy. Le 4 - [4 - (β - < 2.5-diméthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - éthyl - pentaméthylène) - semicarbazide fondant à 122-123 °C;

cz. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ,γ - diméthyl - triméthylène) - semicarbazide fondant à 196-197 °C;

da. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - bromo - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ,γ - diméthyl - triméthylène) - semicarbazide fondant à 205-206 °C;

db. Le 4 - [4 - (β - < 2.5-diméthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ,γ - diméthyl - triméthylène) - semicarbazide fondant à 198-199 °C;

dc. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - fluoro - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ,γ - diméthyl - triméthylène) - semicarbazide fondant à 185 °C.

Exemple 2. — 4 - [4 - (β - benzamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide.

a. On met en suspension 14,7 g de 4,4-diphényl-1,1-pentaméthylène-semicarbazide avec 16,3 g du sel sodique du 4-(β -benzamido-éthyl)-benzène-sulfonamide dans 100 ml de diméthylformamide et on chauffe à 100 °C pendant trois heures. Après avoir refroidi on dilue avec de l'eau, on rend le mélange réactionnel alcalin avec de l'ammoniaque et on chasse la diphényl-amine par trois extractions à l'éther. On filtre la phase aqueuse et on l'acidifie avec de l'acide acétique glacial. Le 4-[4-(β -benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène semicarbazide, qui précipite sous forme cristalline, fond, après recristallisation dans un mélange de diméthylformamide et d'eau, à 217-218 °C.

On obtient de la manière analogue :

b. Le 4 - [4 - (β - benzamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène-semicarbazide qui fond à 233-236 °C (cristallisé dans diméthylformamide/eau).

Exemple 3. — 4 - [4 - (β - benzamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide.

a. On met en suspension 5,9 g d'acide 1-pentaméthylène-imino-parabanique dans 240 ml de benzène. Après addition de 3 g de triméthylamine, le mélange passe en solution et on ajoute à celle-ci, tout en agitant, 9,7 g de 4-(β -benzamido-éthyl)-benzène-sulfochlorure. On fait bouillir à reflux pendant trois heures, après quoi on refroidit et on décante afin de séparer le résidu gras. On le fait digérer avec de l'eau afin d'éliminer le chlorhydrate de triéthylamine formé et on le fait cristalliser en le triturant avec un mélange d'alcool et d'eau. On purifie par ébullition avec du méthanol l'acide 4 - [4 - (β - benzamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 3 - pentaméthylène - imino - parabanique qui fond à 228 °C (avec décomposition).

b. On chauffe sur un bain à vapeur 0,5 g du dérivé de l'acide parabanique obtenu de la manière décrite ci-dessus, avec 5 ml de lessive de soude normale pendant dix minutes. Après peu de temps, le sel de 4 - [4 - (β -benzamido-éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1-pentaméthylène-semicarbazide cristallise. Par acidification avec de l'acide acétique dilué,

on en obtient le composé libre qui fond à 218 °C.

Exemple 4. — 4-[4-(β-4-chloro-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide.

On chauffe à l'ébullition à reflux 9,5 g de N-[4-(β-4-chloro-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-urée (point de fusion : 194-196 °C) dans 100 ml de dioxanne avec 5 g de N-amino-pipéridine. Lorsqu'il s'est formé une solution limpide, on évapore le solvant sous pression réduite, on traite le résidu avec de l'ammoniaque à 1 %, on filtre et on acidifie le filtrat avec de l'acide acétique dilué. On recristallise le 4-[β-4-chloro-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide précipité dans un mélange d'eau et de diméthylformamide. Ce composé fond à 220-223 °C (avec décomposition).

Exemple 5. — 4-[4-(β-<3-péthyl-4-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide.

a. On chauffe à 180 °C pendant dix à quinze minutes, dans un bain à huile préalablement chauffé, 16,8 g du dérivé sodique du 4-(β-3-méthyl-4-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonamide avec 11,1 g de 1.1.5.5-bis-pentaméthylène-carbohydrazide (corps qui fond à 178 °C). Le mélange devient pâteux et il solidifie ensuite à nouveau. Après refroidissement on traite avec de l'eau, on filtre, on acidifie le filtrat avec de l'acide acétique et on recristallise le produit réactionnel dans le méthanol. Le 4-[4-(β-<3-méthyl-4-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide fond à 204-206 °C.

On obtient de la manière analogue :

b. Le 4-[4-(β-<3-méthyl-4-chloro-benzamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-tétraméthylène-semicarbazide qui fond à 174-176 °C (cristallise dans méthanol/eau) et à partir du 4-(β-<α-méthoxy-phényl-acétamino>-éthyl)-benzène-sulfonamide qui fond à 167-169 °C et du 1.1.5.5-bis-pentaméthylène-carbohydrazide :

c. Le 4-[4-(β-<α-méthoxy-phényl-acétamido>-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide qui fond à 146-148 °C.

Exemple 6. — a. 4-[4-(β-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-(γ-méthyl-pentaméthylène)-semicarbazide.

On chauffe en agitant, à 110-120 °C, 0,01 mole de N-[4-(β-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-carbamate de méthyle dans 135 ml de toluène avec 0,01 mole de γ-méthyl-pentaméthylène-hydrazine. On chasse par distillation l'alcool méthylique qui se forme. Après avoir chauffé pendant deux à trois heures, on refroidit et on essore à la trompe. On reprécipite le résidu dans Na₂CO₃/HCl. Le 4-[4-(β-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-(γ-méthyl-pentaméthylène)-semicarbazide formée fond à 212 °C.

On obtient de la manière analogue :

b. Le 4[p-(β-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1-méthyl-1-isopropyl-semicarbazide qui fond à 204 °C;

c. Le 4-[p-(β-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-(γ-méthoxy-pentaméthylène)-semicarbazide qui fond à 212 °C;

d. Le 4-[p-(β-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-(γ-isopropoxy-pentaméthylène)-semicarbazide qui fond à 210 °C;

e. Le N₁-[p-(β-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-N₂-[norgrenatanyl-(9)]-urée qui fond à 229-230 °C;

f. Le 4-[4-(β-acétamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide qui fond à 203 °C et

g. Le 4-[4-(β-acétamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-(γ-méthyl-pentaméthylène)-semicarbazide qui fond à 187-189 °C.

Exemple 7. — 4-[4-(β-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide.

On chauffe à 35 °C pendant six heures 0,013 mole de 4-[4-(β-amino-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide (corps qui fond à 198-199° et que l'on prépare par hydrolyse du 4-[4-(β-acétyl-amino-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide) dans 15 ml de chloroforme avec 0,02 ml de pyridine et 0,013 ml de chlorure de benzoyle. On sépare le résidu par essorage à la trompe et on le reprécipite dans Na₂CO₃/HCl. Ce composé fond à 216-218 °C.

Exemple 8. — a. 4-[4-(β-2-méthoxy-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide.

On dissout 0,01 mole de 4-[4-(β-amino-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-pentaméthylène-semicarbazide dans 0,01 mole de NaOH binormal et on ajoute goutte à goutte, tout en agitant, 0,01 mole de chlorure de 2-méthoxy-benzoyle. Pour compléter la réaction, on chauffe à 40 °C pendant deux heures. On essore à la trompe la substance qui a précipité et on reprécipite le résidu dans Na₂CO₃/HCl. La substance fond à 156 °C.

On obtient de la manière analogue :

b. Le 4-[4-(β-triméthyl-acétamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-pentaméthylène-semicarbazide qui fond à 187-189 °C;

c. Le 4-[4-(β-3'-toluyl-amido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1(γ-méthyl-pentaméthylène)-semicarbazide qui fond à 234-235 °C et

d. Le 4-[4-(β-3)-chloro-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-(γ-méthyl-pentaméthylène)-semicarbazide qui fond à 223-224 °C.

Exemple 9. — a. 4-[4-(β-2-méthoxy-benzamido-éthyl)-benzène-sulfonyl]-1.1-(γ-méthyl-pentaméthylène)-semicarbazide.

On introduit dans 10 ml de pyridine 0,01 mole

de 4 - [4 - (β - amino - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide (corps qui fond à 187-189 °C et que l'on prépare par hydrolyse du 4-[4-(β-acétyl-amino-éthyl)-benzène-sulfonyl] - 1.1 - (γ - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide) et on ajoute goutte à goutte 0,01 mole de chlorure de 2-méthoxy-benzoyl. La réaction se déclenche avec dégagement de chaleur. On laisse reposer pendant douze heures et on chauffe ensuite sur un bain à vapeur pendant trente minutes. Après refroidissement on verse le mélange réactionnel sur la glace, on essore le précipité à la trompe et on reprécipite dans Na₂CO₃HCl. La substance pure fond à 164 °C.

On obtient de la manière analogue :

b. Le 4 - [4 - (β - 5' - chloro - 2' - méthoxy - benzamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 165-168 °C.

c. Le 4 - [4 - (β - 3' - méthoxy - thiophène - 2 - carbamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 174-177 °C;

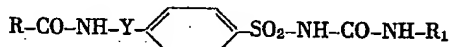
d. Le 4 - [4 - β - 2' - éthoxy - benzamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 169-171 °C et

e. Le 4 - [4 - (β - 2' - méthoxy - benzamido - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - éthyl - pentaméthylène) - semicarbazide qui fond à 160 °C, après frittage à 166 °C.

RÉSUMÉ

La présente invention comprend notamment :

1° Les benzène-sulfonyl-semicarbazides répondant à la formule :



dans laquelle R représente :

a. Un reste phényle qui peut porter un, deux ou trois substituants choisis parmi les groupes alkyles, alcényles, alcoxy, alcényloxy ou alcoxy-alcoxy inférieurs ou les atomes d'halogènes, ou un groupe méthylène-dioxy ou trifluoro-méthyle;

b. Un reste thiophène qui peut porter un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes alkyles, alcoxy, alcényloxy, alcoxy-alcoxy, phénylcoxy ou aryles inférieurs, ou une chaîne polyméthylénique contenant 3 ou 4 atomes de carbone et qui est liée par ses deux bouts au reste thiophène;

c. Un reste furyle éventuellement porteur d'un groupe méthyle ou d'un atome d'halogène;

d. Un reste phényle qui peut porter un groupe alkyle ou alcoxy inférieur ou un atome d'halogène et qui est relié au groupe CO par une chaîne alkylénique contenant de 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement insaturée et/ou ramifiée, chaîne dans

laquelle un groupe -CH₂- peut être remplacé par un atome d'oxygène;

e. Un reste cyclohexyle ou cyclohexényle, ou

f. Un reste alkyle contenant de 1 à 11 atomes de carbone et qui peut être non saturé.

Y représente un groupe -CH₂-CH₂- ou -CH₂-CH-



R₁ représente :

a. Un reste alkylène-imino contenant de 3 à 7 atomes de carbone, dont la chaîne alkylénique peut porter de 2 à 4 groupes méthyles ou un groupe alkyle ou alcoxy contenant jusqu'à 3 atomes de carbone, ou dont la chaîne alkylénique, lorsqu'elle contient 5 atomes de carbone, peut être non saturée ou peut contenir un groupe endoalkylène contenant de 1 à 3 atomes de carbone et pouvant porter un groupe alkyle ou alcoxy inférieur;

b. Le reste $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$ dans lequel R₁ et R₂ repré-

sentent chacun un groupe alkyle inférieur, R₂ pouvant représenter aussi un groupe benzyle, ainsi que les sels que forment ces benzène-sulfonyl-semicarbazides avec des acides ou des bases.

2° Les variétés suivantes des composés spécifiés sous 1° :

a. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ, γ - diméthyl - pentaméthylène) - semicarbazide;

b. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide;

c. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (β - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide;

d. Le 4 - [4 - (β - < β - phényl - propionamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide;

e. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène - semicarbazide;

f. Le 4 - [4 - (β - < 2 - éthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide;

g. Le 4 - [4 - (β - < 2 - n - propoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide;

h. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - pentaméthylène-semicarbazide;

i. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - chloro-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène-semicarbazide;

j. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 4 - chloro-benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ-méthyl-pentaméthylène)-semicarbazide;

k. Le 4 - [4 - (β - < 3 - méthoxy - thiophène - 2 -

carbonamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - hexaméthylène - semicarbazide;

l. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - 5 - méthyl - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazides;

m. Le 4 - [4 - (β - < 2 - méthoxy - éthoxy - benzamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide;

n. Le 4 - [4 - (β - < 3.4 - tétraméthylène - thiophène - 2 - carbonamido > - éthyl) - benzène - sulfonyl] - 1.1 - (γ - méthyl - pentaméthylène) - semicarbazide.

3° Un procédé de préparation des benzène-sulfonyl-semicarbazides spécifiés sous 1° et 2°, procédé qui consiste à mettre en œuvre les méthodes générales connues pour ce type de synthèse, en particulier à opérer suivant l'une ou l'autre des suivantes :

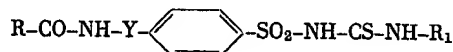
a. On fait réagir des benzène-sulfonamides portant le groupement R-CO-NH-Y-, avantageusement sous forme de leurs sels, avec des esters d'acides imino-carbamiques, des esters d'acides imino-thiocarbamiques ou des imino-urées contenant comme reste imino le groupement R₁;

b. On fait réagir des hydrazines répondant à la formule R₁-NH₂, ou leurs sels, avec des isocyanates de benzène-sulfonyles, des esters d'acides benzène-sulfonyl-carbamiques ou benzène-sulfonyl-thiocarbamiques, des halogénures d'acides benzène-sulfonyl-carbamiques ou des benzènes-sulfonyl-urées, portant tous le groupe R-CO-NH-Y-;

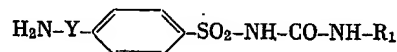
c. On fait réagir des benzène-sulfochlorures portant le groupement R-CO-NH-Y- avec les urées portant le substituant R₁;

d. On hydrolyse des éthers de benzène-sulfonyl-isosemicarbazides, des éthers de benzène-sulfonyl-isothiosemicarbazides ou des acides benzène-sulfonyl-imino-parabaniques;

e. On remplace l'atome de soufre par un atome d'oxygène dans des benzène-sulfonyl-thiosemicarbazides répondant à la formule :



f. On introduit le reste R-CO- dans des benzène-sulfonyl-semicarbazides répondant à la formule :



par acylation en une ou plusieurs phases réactionnelles, et éventuellement on traite les produits obtenus par des agents alcalins ou par des acides minéraux ou organiques.

Société dite :

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING

Par procuration :

J. CASANOVA (Cabinet ARMENGAUD jeune)